

УДК: 616.12-008.46-036.12-073-085

СИМПАТОВАГАЛЬНЫЙ БАЛАНС В ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

Е.В. Игнаткина, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

РЕЗЮМЕ

Важным условием лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является нормализация нейрогуморальной регуляции (НГР) под действием лекарственной терапии, и прежде всего ингибиторами АПФ. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР. Оценивалась эффективность терапии больных с СН эналаприла малеатом (ЭМ) по ее влиянию на совокупность клинико-гемодинамических показателей и ВСР в зависимости от реакции ЛФ/НФ ВСР в острой фармакологической пробе (ОФП) с этим препаратом. До начала лечения пациентам была проведена ОФП с ЭМ с регистрацией параметров ВСР до приема и на высоте действия препарата. По ее результатам пациентов разделили на две группы: группу 1 с увеличением ЛФ/НФ, и группу 2 со снижением ЛФ/НФ на ОФП. В течение 3 месяцев все пациенты получали ЭМ, нитроглицерин и гидрохлортиазид, после чего оценивали изменения в клинико-функциональном состоянии пациентов и параметрах HRV. Результаты показывают, что ЭМ клинически более эффективен при снижении реакции симпатовагального баланса на ОФП с этим препаратом, особенно у лиц с ФК III СН. При повышении ЛФ/НФ на ОФП результаты лечения менее существенны. Кроме того, реакция ТР в ответ на терапию существенно выше в группе пациентов со снижением симпатовагального баланса в ОФП, что уменьшает риск развития фатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность, эналаприла малеат, острая фармакологическая проба, симпатовагальный баланс

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе сердечной недостаточности (СН) значительную роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции (НГР). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР [2,3,4]. Исследованиями [5,12,13] показано, что пациенты с СН имеют низкий парасимпатический и высокий симпатический тонус и потому высокий риск внезапной сердечной смерти [6]. Важным условием качественного лечения СН считается модуляция НГР, прежде всего ингибиторами АПФ [1,7, 14]. Стандартом ингибиторов АПФ при СН [10, 11] считается эналаприла малеат (ЭМ).

Нами не найдены исследования эффективности терапии пациентов с СН эналаприла малеатом в зависимости от реакции симпатовагального баланса в острой фармакологической 39 пробе с этим препаратом, что и явилось основанием настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 57 пациентов с СН II-III ФК, не получавшие ранее системной терапии по поводу кардиальной патологии и не имеющие в настоящее время другой соматической патологии, требующей медикаментозной коррекции. СН II ФК была

обусловлена сочетанием умеренной артериальной гипертензии (АГ) по классификации ВОЗ 1996 года и стабильной стенокардией напряжения I-II ФК у 54% пациентов, и сочетанием мягкой АГ со стабильной стенокардией напряжения II ФК в 46% случаев. СН III ФК была обусловлена в 30% случаев сочетанием умеренной АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК, 20% - тяжелой АГ в 50% - тяжелой АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК. Возраст обследованных 64±6 лет с колебаниями от 53 до 72 лет. Лиц мужского пола было 19 человек, женского - 38.

Всем обследованным до начала лечения была проведена острая фармакологическая проба с ЭМ в дозе 10-25 мг. Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, классу СН и тяжести АГ группы: группу 1 с повышением симпатической активности в ответ на острую фармакологическую пробу, состоящую из 27 человек, и группу 2, состоящую из 30 пациентов, имевших ее снижение на острую пробу с ЭМ. В последующем в качестве стандартной терапии все пациенты получали ЭМ ежедневно в суточной дозе 10-30 мг в два приема. Кроме этого, назначались гидрохлортиазид в дозе 25 мг ежедневно утром и нитроглицерин для купирования кардиальных болей сублингвально по требованию.

До начала терапии пациентов взвешивали,

измеряли рост, проводили УЗИ сердца, почек, щитовидной железы, оценивали показатели клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи. До и через 120 минут после приема препарата в острой фармакологической пробе, а также еженедельно в течении первого и 2 раза в месяц в течение остальных месяцев терапии проводили регистрацию ЭКГ и ритмограммы с использованием компьютерной диагностической системы «Cardiolab 2000» и спектральный анализ ВСР с помощью метода быстрого преобразования Фурье на пятиминутных интервалах ЭКГ, зарегистрированных в течение 7 минут при свободном дыхании в горизонтальном положении, через 10 минут отдыха, и в вертикальном положении, через 10 минут после активного ортостаза. Перед каждой процедурой проводилось измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) с помощью сфигмоманометра по методу Короткова и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Исследование проводили утром натощак. Пациенты вели дневники ежедневного утреннего и вечернего мониторинга АД и ЧСС в положении сидя. Для анализа ВСР использовались параметры, рекомендованные Комитетом Экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [1]: ТР - общая мощность спектра (мс^2); спектральные характеристики ритма: мощность спектра в области очень низких - VLF (мс^2); низких частот - LF (мс^2) и высоких частот - HF (мс^2). ТР является мерой общей мощности нейрогуморальной регуляции (НГР), VLF - ее гуморального, LF - симпатического и HF - парасимпатического звеньев, LF/HF - отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний, и именно его изменения в острой фармакологической пробе были положены в основу классификации пациентов на группы.

Расчет статистических показателей производился с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel. Достоверность различий определялась с помощью непараметриче-

кой статистики, критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-гемодинамические показатели у больных СН ФК II-III до и спустя 3 месяца терапии ЭМ с исходно разными реакциями симпатовагального баланса ВСР на острую фармакологическую пробу представлены в табл.1. Распределение пациентов на подгруппы по функциональному классу СН до лечения в группах с разными реакциями отношения LF\HF в острой фармакологической пробе с ЭМ оказалось примерно одинаковым. Под влиянием терапии в обеих группах практически равное число пациентов перешло с ФК СН II в ФК I. Что касается ФК III, в группе 1 у меньшего числа пациентов наблюдалось понижение функционального класса СН. Изначально в острой фармакологической пробе изменения АД и ЧСС в группах пациентов были сопоставимыми при том, что у пациентов группы 1 реакция их на активный ортостаз была менее выражена. Заметно существенное снижение САД и ДАД под действием терапии в обеих группах. Однако, у пациентов группы 1 степень его оказалась меньшей. Сохранялась тенденция к меньшему повышению САД и ДАД в ответ на активный ортостаз в группе 1. ЧСС на фоне терапии в обеих группах повышалась с сохранением положительной реакции на ортостаз, менее выраженной в группе 1.

До начала терапии ВСР в сравниваемых группах была также сопоставимой (табл.2). В обеих из них ТР был выше, а отношение LF\HF ниже при СН ФК III в сравнении с ФК II. ТР при обеих функциональных классах СН в группе 1 на высоте фармакологической пробы с эналаприла малеатом не изменялась и в группе 2 повышалась на 25%. На фоне проводимой терапии в группе 1 независимо от функционального класса СН ТР имела тенденцию понижения, при этом у пациентов с ФК II отношение LF\HF имело тенденцию уменьшения и с ФК III увеличивалось. В группе 2 до начала терапии, ТР при обоих функциональных классах СН увеличилось, а отношение LF\HF уменьшилось при ФК II и имело тенденцию уменьшения при ФК III.

Таблица 1

Клинико-гемодинамические показатели у пациентов с ФК СН II-III до и после терапии эналаприла малеатом в группах с разными реакциями симпатовагального баланса в острой фармакологической пробе

Тип	До начала терапии	3 месяца терапии
-----	-------------------	------------------

реак- ции LF/HF		ФК, %	SBP L SBP S	DBP L DBP S	HR L HR S	ФК, %	SBP L SBP S	DBP L DBP S	HR L HR S
Повы- ше- ние (груп па 1)	М	II 67	166 10 171 8	90 5 92 5	74 5 81 6	I 50 II 50	140* 11 147* 8	83 5 90 8	70 5 74 6
	σ	III 33	177 15 182 16	95 16 97 7	70 7 74 5	II 33 III 67	145* 13 149* 12	88 6 92 5	74 6 77 6
Сни- же- ние (груп па 2)	М	II 63	165 11 171 9	90 5 92 6	73 5 80 5	I 53 II 47	136* 11 142* 10	86 5 90 4	69 5 75 5
	σ	III 37	179 14 183 13	95 5 98 4	69 8 75 5	II 45 III 55	140* 15 147* 10	82 7 88 5	76 7 81 6

* достоверность различий в сравнении с исходными данными (p < 0,05)

Таблица 2

Изменения показателей ВСР под влиянием терапии пациентов с СН ФК II-III эналаприла малеатом в группах со снижением и повышением LF/HF ВСР в острой фармакологической пробе

Тип реак- ции LF\HF		До начала терапии						Спустя 3 месяца терапии					
		ФК, %	TP	VLF	LF	HF	LF\HF	ФК, %	TP	VLF	LF	HF	LF\HF
Повы- ше- ние	М	II 67	538 155	315 70	162 68	61 34	3,2 0,8	I 50 II 50	364* 167	249 103	84* 55	28* 11	3,0 1,6
	σ	III 3	481 61	358 102	89 34	34 22	2,4 0,7	II 33 III 67	415 235	290 176	95 55	31 17	3,3 1,8
Сни- же- ние	М	II 63	553 152	322 98	171 56	60 25	3,2 0,6	I 53 II 47	946* 273	526* 220	271* 123	149* 77	2,0* 0,9
	σ	III 37	444 161	326 90	87 55	31 17	2,2 0,8	II 45 III 55	883* 342	452 128	276* 165	155* 92	2,1 1,3

* достоверность различий в сравнении с исходными данными (p < 0,05)

ЭМ есть препарат первой линии в терапии СН [10,11] и показанная его эффективность в отношении клинико-гемодинамических показателей является закономерной. Следует, однако, обратить внимание на большую резистентность к терапии ЭМ пациентов с ФК СН III в сравнении с пациентами, имевшими ФК СН II при симпатикотонических реакциях отношения LF\HF в острой пробе с препаратом. Данные находят объяснение в существующих представлениях о более тяжелом течении СН у лиц с более существенным напряжением симпатoadренальной системы [15]. С большей резистентностью к терапии пациентов с ФК СН III в группе 1 хорошо согласовывается и имевшее в ней место меньшее по степени по-
41

сравнимых группах хорошо согласовываются и находят объяснение в реакциях TP в острой фармакологической пробе с ЭМ и ее изменениях в процессе лечения. То, что пациенты группы 2 в пробе и по итогам лечения показали рост TP, в то время как у пациентов группы 1 его не наблюдалось, в свете представлений о TP как маркере общего уровня НГР, подтверждается данными большей клинической эффективности терапии СН эналаприла малеатом в группе 2.

Таким образом, эффективность терапии СН эналаприла малеатом может быть предсказана по результатам острой фармакологической пробы. ЭМ более эффективен при снижении реакции симпатовагального баланса на острую фармакологическую пробу с этим препаратом.

Клинико-гемодинамические изменения в

ЛИТЕРАТУРА

1. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. // Lancet. 1992. V. 340. P. 88–92
2. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. // Eur Heart J. 1996. V. 17. P. 354–381.

3. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // *Br. Heart J.* 1994. V. 71. P. 1-2.
4. Van Rawsenwajj-Arts C., Kollee L., Hopman J. Heart rate variability// *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 118. P. 436-447.
5. Grassi G., Seravall G., Cattaneo B.M et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in midl congestive heart failure // *Circulation.* 1995. V. 92. P. 3306-3211.
6. Nolan J., Flapan A., Capewell S., et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function // *Br.Heart.J.* 1992. V. 67. P. 482-485.
7. Cohn J.N. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure//*Circulation.* 1990. V. 82. (Supp I.I). P. 59-67.
8. Чубучний В.Н., Жаринов О.Й. Вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью// *Укр. кардіол. журн.* 1995. № 6. С. 68-72.
9. Чабан Т.І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності//*Укр. кардіол. журн.* 1998. № 4. С. 59-63.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in several congestive heart failure: results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). // *New Engl. J. Med.* 1986. V. 314. P. 1547-1552.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. // *N Engl J. Med.* 1991. V. 325. P. 293-302.
12. Casolo G, Balli E, Taddei T Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure.//*Am J. Cardiol.* 1989. V. 64. P. 1162-1167.
13. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure.//*Am J. Cardiol.* 1992. V. 69. P. 482-485.
14. Townend JN, West JN, Davies MK, Littles WA. Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure.//*Am J Cardiol.* 1992. V. 69. P. 1587-1590.
15. Benedict C.R., Johnston D.E., Weiner D.H. et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction//*J. Amer. Coll. Cardiology.* 1994. V. 23. P. 1410-1420.

РЕАКЦІЇ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСУ В ГОСТРІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОБІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТОМ

О.В. Ігнаткіна, М.І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РЕФЕРАТ

Важливою умовою лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) є нормалізація нейрогуморальної регуляції (НГР) під дією лікарської терапії, і насамперед інгібіторами АПФ. Вариабельність серцевого ритму (ВСР) є методикою, що якісно оцінює роботу НГР. Оцінювалася ефективність терапії хворих зі СН еналапріла малеатом (ЕМ) за її впливом на сукупність клініко-гемодинамічних показників і ВСР у залежності від реакції LF/HF ВСР у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з цим препаратом. До початку лікування пацієнтам була проведена ГФП із ЕМ з реєстрацією параметрів ВСР до прийому і на висоті дії препарату. За її результатами пацієнтів поділили на дві групи: групу 1 зі збільшенням LF/HF, і групу 2 зі зниженням LF/HF на ГФП. Впродовж 3 місяців усі пацієнти одержували ЕМ, нітрогліцерин і гідрохлортіазид, після чого оцінювали зміни в клініко-функціональному стані пацієнтів і параметрах HRV. Результати показують, що ЕМ клінічно більш ефективний при зниженні реакції симпатовагального балансу на ГФП із цим препаратом, особливо у осіб із ФК III СН. При підвищенні LF/HF на ГФП результати лікування менш істотні. Крім того, реакція ТР у відповідь на терапію суттєво вища у групі пацієнтів зі зниженням симпатовагального балансу в ГФП, що зменшує ризик розвитку фатальних ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вариабельність серцевого ритму, хронічна серцева недостатність, еналапріла малеат, гостра фармакологічна проба, симпатовагальний баланс

42

REACTIONS OF SYMPATHOVAGAL BALANCE IN ACUTE PHARMACOLOGICAL ASSAY AND EFFICIENCY OF ENALAPRIL MALEAT THERAPY OF A HEART FAILURE

O.V. Ignatkina, M.I. Yabluchansky

The Karazin National University of Kharkov

SUMMARY

The important condition of treatment of the patients with a heart failure (HF) is the normalization of a neurohumoral regulation (NGR) under action of medicinal therapy, and first of all, by ACE-inhibitors. Heart rate variability (HRV) is a technique qualitatively estimating work of NGR. The efficiency of enalapril maleat (EM) therapy of the patients with HF on its influence on clinical parameters and HRV was estimated depending on reaction LF/HF HRV in acute pharmacological assay (APA) with this preparation. Prior to the beginning treatment to the patients was spent APA with EM with registration of parameters HRV before reception and at height of action of a preparation. By its results of the patients have shared into two groups: group 1 with increase LF/HF, and group 2 with decrease LF/HF in APA. Within 3 months all patients received EM, nitroglycerinum and hydrochlorthiazidum, then estimated changes in a clinical-functional condition of the patients and parameters HRV. The results show, that the clinical efficiency of EM is more effective at of decrease reaction of sympathovagal balance on APA with this preparation, is especial at the persons with III NYHA class. At rising LF/HF on APA results of treatment are less essential. The reaction of TP in reply to therapy is higher in group of the patients with decrease LF/HF in APA, that reduces risk of development of fatal complications.

KEY WORDS: heart rate variability, chronic heart failure, enalapril maleat, acute farm test, sympathovagal balance